

证 明

本证明之附件是向本局提交的下列专利申请副本

申 请 日: 2003.12.05

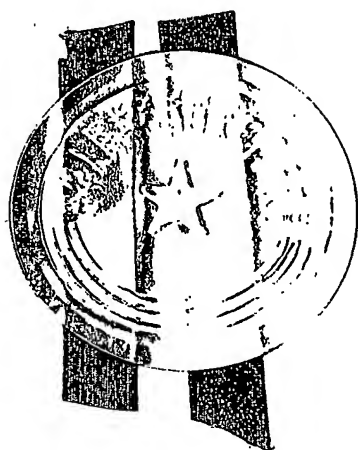
申 请 号: 2003101193357

申 请 类 别: 发明

发明创造名称: 一种光学活性氨氯地平的分方法

申 请 人: 石家庄制药集团欧意药业有限公司

发明人或设计人: 钟南平、赵险峰、马辉、陈玉洁



中华人民共和国
国家知识产权局局长

王景川

2005 年 1 月 11 日

BEST AVAILABLE COPY

权 利 要 求 书

- 1、一种 (S) - (-) - 氨氯地平的制作方法, 其特征是将消旋氨氯地平 和 L-(+) - 酒石酸溶解于含有 2-丁酮的有机溶剂中, 反应产生 (S) - (-) - 氨氯地平 L-(+) - 酒石酸盐的沉淀, 经过过滤或离心后, 再采用低级醇溶剂进行重结晶, 得到上述固体, 然后加入二氯甲烷, 用氢氧化钠溶液中和, 得到 (S) - (-) - 氨氯地平。
- 2、根据权利要求 1 所述的 (S) - (-) - 氨氯地平制备方法, 其特征是有机溶剂指的是 2-丁酮或 2-丁酮与助溶剂的混合溶剂。
- 3、根据权利要求 2 所述的 (S) - (-) - 氨氯地平的制备方法, 其特征是助溶剂可以用甲醇、乙醇、正丁醇、丙酮、2-戊酮、乙醚、甲乙醚、乙酸乙酯、甲酸乙酯、二氯甲烷或氯仿。
- 4、根据权利要求 1 所述的 (S) - (-) - 氨氯地平的制备方法, 其特征是消旋氨氯地平与 L-(+) - 酒石酸的摩尔比为 1: 0.25~0.8。
- 5、根据权利要求 4 所述的 (S) - (-) - 氨氯地平的制备方法, 其特征是消旋氨氯地平与 L-(+) - 酒石酸的优选摩尔比为 1: 0.5。
- 6、根据权利要求 1 所述的 (S) - (-) - 氨氯地平的制备方法, 其特征是低级醇溶剂是指乙醇、甲醇或异丙醇。
- 7、一种 (R) - (+) - 氨氯地平的制备方法, 其特征是将消旋氨氯地平 和 D-(-) - 酒石酸溶解于含有 2-丁酮的有机溶剂中, 反应产生 (R) - (+) - 氨氯地平 D-(-) - 酒石酸盐的沉淀, 经过过滤或离心后, 再采用低级醇溶剂进行重结晶, 得到上述固体, 然后加入二氯甲烷, 用氢氧化钠溶液中和, 得到 (R) - (+) - 氨氯地平。
- 8、根据权利要求 7 所述的 (R) - (+) - 氨氯地平的制备方法, 其特征是有机溶剂指的是 2-丁酮或 2-丁酮与助溶剂的混合溶剂。

9、根据权利要求 8 所述的 (R) - (+) - 氨氯地平的制作方法，其特征是助溶剂可以用甲醇、乙醇、正丁醇、丙酮、2-戊酮、乙醚、甲乙醚、乙酸乙酯、甲酸乙酯、二氯甲烷或氯仿。

10、根据权利要求 7 所述的 (R) - (+) - 氨氯地平的制作方法，其特征是消旋氨氯地平与 D-(-) - 酒石酸的摩尔比为 1: 0.25~0.8。

11、根据权利要求 7 所述的 (R) - (+) - 氨氯地平的制作方法，其特征是消旋氨氯地平与 D-(-) - 酒石酸的优选摩尔比 1: 0.5。

12、根据权利要求 7 所述的 (R) - (+) - 氨氯地平的制作方法，其特征是低级醇溶剂是指乙醇、甲醇或异丙醇。

说明书

一种光学活性氨氯地平拆分方法

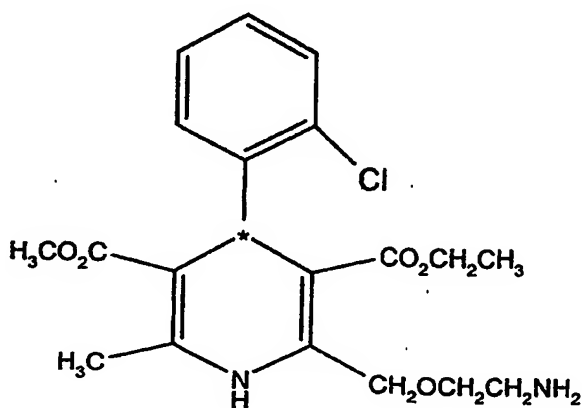
技术领域

本发明涉及一种消旋体氨氯地平的化学拆分方法。

技术背景

氨氯地平是钙离子拮抗剂，临床用于治疗高血压和稳定型心绞痛。目前临床上应用的氨氯地平主要为消旋体，据 Arrowsmith, J.E.; et al. J. Med. Chem (1986) 29: 1696-1702 报道，其药理活性主要成分是 (S) - (-) - 氨氯地平，其钙离子拮抗活性大约是 (R) - (+) - 氨氯地平的 1000 倍、消旋体的 2 倍；Young, J.W., WO93/10779 报道使用 (S) - (-) - 氨氯地平相对于使用消旋氨氯地平可以减少肢端水肿、头痛、头晕等副作用。因此采用 (S) - (-) - 氨氯地平治疗高血压和稳定型心绞痛具有很好的市场前景。另一对映体 (R) - (+) - 氨氯地平具有治疗动脉粥样硬化的活性。

氨氯地平化学结构式如下：



制备氨氯地平对映体的方法主要是拆分消旋氨氯地平。辉瑞公司的 WO95/25722 专利提供了一个以 D 或 L-酒石酸为拆分剂，二甲基亚砜为溶剂，直接拆分氨氯地平得到氨氯地平对映体的方法，其不足之处是溶剂二甲基亚砜沸点高，为 189℃，在生产过程中易造成溶剂不易回收的问题。Sepracor 公司的 WO 03 / 035623 专利描述了一种以 D 或 L-酒石酸为拆分剂，以 N, N-二甲基乙酰胺为溶剂，直接拆分氨氯地平消旋体的方法，但 N, N-二甲基乙酰胺(DMAC)沸点 164~166℃，沸点高不易回收，且 DMAC 为二类溶剂(Guidance for Industry IMPURITIES: RESIDUAL SOLVENTS, FDA, May 15, 2001)，毒性大，生产过程中易造成严重的污染。

发明内容

本发明力求寻找一种适合工业化生产氨氯地平对映体的方法。

本发明提供一个由消旋氨氯地平制备 (S) - (-) - 氨氯地平 和(R)-(+)-氨氯地平对映体的方法。

将消旋氨氯地平 和 L- (+) - 酒石酸溶解于含有 2-丁酮的有机溶剂中，反应产生 (S) - (-) - 氨氯地平 L- (+) - 酒石酸盐的沉淀，经过过滤或离心后，再采用低级醇溶剂进行重结晶，得到上述固体，然后加入二氯甲烷，用氢氧化钠溶液中和，得到 (S) - (-) - 氨氯地平。

有机溶剂指的是 2-丁酮或 2-丁酮与助溶剂的混合溶剂。

助溶剂可以用甲醇、乙醇、正丁醇、丙酮、2-戊酮、乙醚、甲乙醚、乙酸乙酯、甲酸乙酯、二氯甲烷或氯仿。

消旋氨氯地平与 L-(+)-酒石酸的摩尔比为 1: 0.25~0.8。

低级醇溶剂是指乙醇、甲醇或异丙醇。

将消旋氨氯地平和 D-(-)-酒石酸溶解于含有 2-丁酮的有机溶剂中，反应产生(R)-(+)-氨氯地平 D-(-)-酒石酸盐的沉淀，经过过滤或离心后，再采用低级醇溶剂进行重结晶，得到上述固体，然后加入二氯甲烷，用氢氧化钠溶液中和，得到 (R)-(+)-氨氯地平。

有机溶剂指的是 2-丁酮或 2-丁酮与助溶剂的混合溶剂。

助溶剂可以用甲醇、乙醇、正丁醇、丙酮、2-戊酮、乙醚、甲乙醚、乙酸乙酯、甲酸乙酯、二氯甲烷或氯仿。

消旋氨氯地平与 D-(-)-酒石酸的摩尔比为 1: 0.25~0.8。

低级醇溶剂是指乙醇、甲醇或异丙醇。

氨氯地平对映体检测方法：

通过手性柱 HPLC 测定光学纯度，采用 Ultron ES-OVM 手性柱，卵类粘蛋白-15cm；流速-1ml/min；测定波长-360nm；流动相 0.02mol/L 磷酸氢二钠 (PH7)：乙腈=80：20。样品溶解在乙腈：水，50：50，0.2mg/ml 溶液。

本发明所使用的 2-丁酮，沸点 80℃，大量使用后容易回收，且为三类溶剂^①(Guidance for Industry IMPURITIES: RESIDUAL SOLVENTS, FDA, May 15, 2001)毒性小，环境污染小，适合规模生产。

具体实施方式

将消旋氨氯地平 L-(+)-酒石酸溶解于含有足够量 2-丁酮的有机溶剂中，消旋氨氯地平 L-(+)-酒石酸优选摩尔比 1: 0.5，反应产生 (S)-(-)-氨氯地平 L-(+)-酒石酸盐的沉淀，过滤，所得固体优选乙醇重结晶，再用氢氧化钠溶液中和，得到 (S)-(-)-氨氯地平。

将消旋氨氯地平 D-(-)-酒石酸溶解于含有足够量 2-丁酮的有机溶剂中，消旋氨氯地平 D-(-)-酒石酸优选摩尔比 1: 0.5，反应产生 (R)-(+)-氨氯地平 D-(-)-酒石酸盐的沉淀，过滤，所得固体优选乙醇重结晶，再用氢氧化钠溶液中和，得到 (R)-(+)-氨氯地平。

实施例一 (S)-(-)-氨氯地平的制备

将 5 克 (0.012mol) 氨氯地平溶于 40ml 2-丁酮中，加入溶有 1.0 克 (0.06mol) L-(+)-酒石酸的 60ml 2-丁酮溶液，室温搅拌反应 1 小时，析出沉淀，过滤，用少量 2-丁酮洗涤，得 2.1 克固体。将母液蒸馏回收 2-丁酮，将所得固体在乙醇中重结晶，得 (S)-(-)-氨氯地平 L-(+)-酒石酸盐 1.7 克。

在 1.7 克 (S)-(-)-氨氯地平 L-(+)-酒石酸盐中，加入二氯甲烷 18ml，2N 氢氧化钠溶液 10 ml，搅拌反应 30 分钟，静置，分出有机层，加入适量无水碳酸钠干燥，过滤，用少量二氯甲烷洗涤滤饼，将滤液减压浓缩，加入适量正己烷，搅拌结晶，过滤，真空干燥过夜，得 (S)-(-)-氨氯地平 1.2 克。利用手性柱 HPLC 测定其对映体过量值 (ee) 为 99.0%，收率 48%。

实施例二 (R)-(+)-氨氯地平 的制备

将 5 克 (0.012mol) 氨氯地平溶于 40ml 2-丁酮中, 加入溶有 1.0 克 (0.06mol) D-(-)-酒石酸的 50ml 2-丁酮溶液, 室温搅拌反应 1 小时, 析出沉淀, 过滤, 用少量 2-丁酮洗涤, 得 2.3 克固体。将母液蒸馏回收 2-丁酮, 将所得固体在乙醇中重结晶, 得(R)-(+)-氨氯地平 D-(-)-酒石酸盐 1.8 克。

在 1.8 克(R)-(+)-氨氯地平 D-(-)-酒石酸盐中, 加入二氯甲烷 20ml, 2N 氢氧化钠溶液 10 ml, 搅拌反应 30 分钟, 静置, 分出有机层, 加入适量无水碳酸钠干燥, 过滤, 用少量二氯甲烷洗涤滤饼, 将滤液减压浓缩, 加入适量正己烷, 搅拌结晶, 过滤, 真空干燥过夜, 得(R)-(+)-氨氯地平 1.3 克。利用手性柱 HPLC 测定其对映体过量值 (ee) 为 98.8% 收率 52%。

实施例三 (S)-(-)-氨氯地平 的制备

实施方法同实施例一, 将 L-(+)-酒石酸的加入量改为 0.5 克, 得 (S)-(-)-氨氯地平 0.9 克。利用手性柱 HPLC 测定其对映体过量值 (ee) 为 98.7%。

实施例四 (S)-(-)-氨氯地平 的制备

实施方法同实施例一, 将 L-(+)-酒石酸的加入量改为 1.6 克, 得 (S)-(-)-氨氯地平 1.0 克。利用手性柱 HPLC 测定其对映体过量值 (ee) 为 95.2%。

实施例五 (S)-(-)-氨氯地平 的制备

实施方法同实施例一, 溶剂换为下表中的助溶剂与 2-丁酮的混

合溶剂。

助溶剂	助溶剂体积 (V _助 溶剂/V _{总溶剂}) %	(S) - (-) - 氨氯地平 ee %
水	0.1	98.5
乙醇	1	95.2
丙酮	1	96
乙酸乙酯	5	94.3
二氯甲烷	3	95.6

Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/CN04/001412

International filing date: 03 December 2004 (03.12.2004)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: CN
Number: 200310119335.7
Filing date: 05 December 2003 (05.12.2003)

Date of receipt at the International Bureau: 24 February 2005 (24.02.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☒ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.